



Estudio comparativo entre nueve y 12 fragmentos en biopsias de próstata y el impacto en la detección de cáncer

Urdiales-Ortiz A, Camarena-Reynoso H, Cantellano-Orozco M, Morales-Montor J, Pacheco-Gahbler C, Calderón-Ferro F



■ RESUMEN

Objetivo: Comprobar si el mayor número de fragmentos incrementa la detección del cáncer de próstata.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó 149 pacientes a los que se les tomaron nueve fragmentos en la biopsia prostática en 2007 y a 166 pacientes, a los que se les tomaron 12 fragmentos en 2008. Se comparó la frecuencia de detección de detección en ambos grupos, correlacionándose los resultados con el APE, el tacto rectal, la densidad del APE y el número de serie de biopsia.

Resultados: La frecuencia de detección de cáncer fue de 16.78% con nueve fragmentos y se incrementó a 29.52%, con 12 fragmentos ($p = 0.009$). No hubo diferencia significativa en la edad, APE, volumen prostático y densidad del APE promedios entre los dos grupos. En ninguno de los dos grupos se aumento de forma significativa la detección de cáncer al realizar dos o más series de biopsias (0% grupo de nueve y 5% grupo de 12).

Conclusiones: La frecuencia de detección de cáncer de próstata se incrementó de manera significativa al aumentar la biopsias de nueve a 12 fragmentos. Casi todos los casos fueron detectados en la primera serie de biopsias.

■ ABSTRACT

Objective: To demonstrate whether a higher number of biopsy specimens increases prostate cancer detection.

Methods: A retrospective study including 149 patients from whom 9 prostate biopsy specimens were taken in 2007 and 166 patients from whom 12 prostate biopsy specimens were taken in 2008 was carried out. Cancer detection frequency was compared in both groups and results were correlated with prostate specific antigen, digital rectal examination, prostate specific antigen density, and biopsy series number.

Results: Cancer frequency detection was 16.78% with 9 specimens and increased to 29.52% with 12 specimens ($P = 0.009$). There was no significant difference in mean age, prostate specific antigen, prostate volume, and prostate specific antigen density between the two groups. There was no significant increase in cancer detection in either group upon carrying out two or more biopsy series (0% in the 9 specimen group and 5% in the 12 specimen group).

Conclusions: Prostate cancer detection frequency increased significantly when there was an increase from 9 to 12 biopsy specimens. The majority of cases were detected in the first biopsy series.

División de Urología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Alejandro Urdiales Ortiz. Hortencia N° 30-4, Colonia Arenal de Guadalupe, CP 14389. Delegación Tlalpan. México, D.F. Teléfono: 04455 2335 1572.

Correo electrónico: aleurdiales@hotmail.com

Palabras clave: Cáncer de próstata, detección, biopsia prostática, México.

Key words: Prostate cancer, detection, prostate biopsy, Mexico.



■ INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la era del APE se han realizado múltiples modificaciones a la técnica e indicaciones de biopsia de próstata con el fin de mejorar la frecuencia de detección, procurando disminuir el número de biopsias innecesarias y las complicaciones secundarias. Entre las indicaciones generales para hacer biopsia de próstata se encuentran el APE mayor de 4 ng/mL que a partir de 1991 se iniciaron los estudios con este punto de corte para indicar la biopsia.¹ En 1992 la frecuencia de detección del cáncer de próstata en estos pacientes fue de 5.5%.² Datos de otros estudios más recientes sugirieron una frecuencia de detección de 20% a 30% en los pacientes con APE entre 4 ng/mL y 10 ng/mL;^{1,3} por lo cual, se estableció un APE mayor de 4 ng/mL como punto de corte para indicar la biopsia.

El tacto rectal anormal es una indicación absoluta para hacer biopsia de próstata. En 1998, Schroder y colaboradores reportaron el bajo valor predictivo del tacto rectal para la detección y que debía ser reemplazado por un examen más sensible.⁴ Sin embargo Carvajal y colaboradores, sugirieron que el tacto rectal debe de utilizarse en pacientes con APE bajo ya que de 14% a 30% de los pacientes con APE entre 1 ng/mL y 4 ng/mL, pero con tacto sospechoso, serán detectados con cáncer en la biopsia inicial.⁵ Se recomienda utilizar de rutina el tacto rectal complementario al APE, ya que el cáncer de próstata agresivo puede tener valores bajos de APE.

La densidad del APE se obtiene dividiendo el APE dentro del volumen prostático en cm³, lo cual nos da la relación de la cantidad del APE con la cantidad de tejido prostático.

Se cree que la densidad del APE mejora la especificidad del APE, ya que el incremento de la densidad aumenta las posibilidades de que el incremento del APE sea por cáncer. Reaman determinó que la densidad normal para hombre con APE entre 4 ng/mL y 10 ng/ml debe ser menor de 0.15 ng/mL.⁶

La técnica por sextantes introducida por Hodge en 1989, ha sido la técnica estándar para hacer biopsias de próstata.⁷ Se realiza tomando seis fragmentos de la base, región media y ápex de la próstata de forma bilateral. Tiene una tasa de falsos negativos de 30%.⁸

Múltiples estudios han demostrado que el incrementar el número de fragmentos aumenta la tasa de detección del cáncer de próstata;⁸⁻¹² sin embargo, el estudio de Naughton no demostró este fenómeno.¹³ La biopsia prostática de cinco regiones disminuye la frecuencia de falsos negativos en 35%. El 88% de los cánceres detectados de manera adicional por esta técnica son encontrados en las regiones laterales de la próstata.¹⁴ Levine investigó el realizar dos sextantes consecutivos (uno en cada lóbulo), el sextante adicional incrementó la detección de cáncer en 30%.⁸ Babaian investigó el método de 11 biopsias que incluyen el sextante tradicional más una lateral por lóbulo, otra en la línea media y zonas de transición bilaterales. El estudio demostró un incremento de 33% en la detección de cáncer.¹¹

Stewart utilizó la técnica de saturación de 18 a 45 fragmentos (promedio de 23) para valorar a pacientes previamente sometidos a biopsia de 6 fragmentos y que persistieron con indicación de biopsia.¹⁰ Sólo 34% de los pacientes previamente con biopsia negativa previa demostró tener cáncer con esta técnica; mientras que en pacientes previamente negativos con la técnica de cinco regiones 38% demostró tener cáncer.¹⁵

El presente estudio pretende valorar los resultados de la técnica de 12 fragmentos actualmente utilizada y comparar los resultados con la técnica de nueve fragmentos.

■ OBJETIVOS

Comprobar si el mayor número de fragmentos incrementa la detección del cáncer de próstata en nuestra Institución. Comparar los valores de APE con el resultado de la biopsia. Comparar los resultados del tacto rectal positivo con la positividad de la biopsia prostática.

■ MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrolectivo, transversal, con análisis comparativo de detección del cáncer de próstata de acuerdo al número de fragmentos tomados por BTRUS. Se revisaron e incluyeron a los pacientes con expediente completo a los que se les realizaron BTRUS en nuestra institución en los años 2007 y 2008.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Grupo	1	2
N Fragmentos	9	12
N pacientes	148	166
Edad*	68	66
APE (ng/mL)*	32.8	33.6
Volumen prostático*	59.8	63.8
Densidad APE*	0.69	0.76

*Promedios

Se excluyeron del estudio a los pacientes con expediente incompleto y a aquellos a los cuales se les realizó un número diferente de fragmentos del considerado para el estudio. Durante el 2007 se llevaron a cabo biopsias de 9 fragmentos y durante el 2008 de 12. Se dividieron a los pacientes en dos grupos de acuerdo al número de fragmentos tomados, se incluyó en el grupo 1 a los pacientes con nueve fragmentos y en el grupo 2 a los pacientes con 12 fragmentos.

Las indicaciones para biopsia utilizadas fueron tacto rectal positivo, APE mayor de 10 ng/mL y a los pacientes con APE entre 4 ng/mL y 10 ng/mL se indicó a los pacientes con fracción libre menor de 20%.

El procedimiento de biopsia prostática se realizó en todos los casos con anestesia local con lidocaína a 2%, previa preparación intestinal mecánica el día previo y profilaxis antibiótica con ciprofloxacina tres días previos y tres posteriores a la biopsia. Se les indicó a los pacientes no tomar aspirina o antiagregantes plaquetarios al menos los cinco días previos a la biopsia. Se utilizó un ultrasonido *Aloka Pro Sound SSD-4000 plus*, con transductor intracavitario; se realizó inicialmente la medición del volumen prostático total y se determinó la densidad del APE con el cociente del APE total y el volumen prostático estimado por US.

La técnica de nueve fragmentos se realizó por nonantes de la zona periférica de la próstata: ápex, centro y base de la próstata, tomando de cada uno el lado izquierdo, lado derecho y parte media. Cada fragmento se colocó en un tubo de ensayo con formol eosina y etiquetados por separado. La técnica de 12 fragmentos se realizó con los mismos nonantes y se adicionaron tres fragmentos periféricos adicionales en zonas sospechosas (hipoecogénicas en el US).

Se consideraron las siguientes variables: Edad, APE, volumen prostático por US transrectal, densidad de

Tabla 2. Porcentaje de detección por grupo.

Resultado	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL
Positivo	25 (16.9%)	49 (29.5%)	74 (23.5%)
Negativo	123 (83.1%)	117 (70.5%)	240 (76.5%)
TOTAL	148 (100%)	166 (100%)	314 (100%)

APE, tacto rectal, correlacionándolas con el número de fragmentos y el resultado histopatológico.

Se llevó a cabo análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis estadístico comparativo se utilizó *Ji cuadrada*, *Mc Nemar* y prueba exacta de Fisher, considerando significativo una *p* menor de (0.05). Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software para *Windows Stata/SE Ver 9.1, StataCorp LP*.

El comité de investigación y ética de nuestra institución aprobó la realización de este estudio.

■ RESULTADOS

Se identificó un total de 350 pacientes sometidos a BTRUS durante los años 2007 y 2008, de los cuales fueron excluidos 36 pacientes por no contar con expediente completo o por contar con un número diferente de fragmentos al considerado en el estudio. Se incluyó un total de 314 pacientes, 148 en el grupo 1 (nueve fragmentos) y 166 en el grupo 2 (12 fragmentos). Al análisis descriptivo se observó que ambos grupos eran homogéneos en cuanto a la edad, APE, volumen prostático, densidad de APE, porcentaje de biopsia inicial (**Tabla 1**).

La frecuencia de detección observada fue de 16.8% para el grupo de nueve fragmentos vs. 29.5% para el grupo de 12 fragmentos, $p = 0.009$ (**Tabla 2**).

Al analizar la correlación de los hallazgos del TR con el resultado histopatológico se observó que en los pacientes con hallazgo de TR anormal la tasa de detección fue mayor si se les realizaron 12 fragmentos, $p=0.007$ (**Tabla 3**).

Al comparar el número de serie, se observó que la detección de cáncer de próstata en una segunda serie o más de biopsias es escasa, detectando únicamente dos pacientes en el grupo 2 y ningún paciente en el grupo 1 (**Tabla 3**).

Al comparar los resultados según el valor del APE, se determinó que en valores por arriba de 4 ng/ml hubo una mayor detección al realizar 12 fragmentos que al

Tabla 3. Porcentaje de detección según tacto rectal (TR) y número de biopsia.

	N° Pacientes/Total (%)		<i>p</i>
	1	2	
N° Biopsia (%)			
Primero	25/118 (21)	47/129 (36.4)	0.008
Segundo o más	0/30 (0)	2/37 (5.4)	0.196
TR			
Normal	8/94 (8.5)	15/106 (14.4)	0.212
Sospechoso	17/54 (31)	34/60 (56.7)	0.007

realizar nueve. La mayor tasa de detección se encontró en los pacientes con APE por arriba de 20 ng/mL (**Tabla 4**). Al comparar la densidad se detectaron más casos al realizar 12 fragmentos; el mayor número de casos fue detectado en pacientes con densidades de APE mayores a 0.15 (**Tabla 4**).

Cuando se compara a los pacientes con tacto rectal normal (T1c), no se incrementó estadísticamente la significancia de detección con los 12 fragmentos. Las tasas de detección de cáncer clínicamente no detectable, fueron bajas en ambos grupos (**Tabla 5**).

■ DISCUSIÓN

En la actualidad de acepta correcta la toma de biopsias en número de 10 a 12 fragmentos, no hay un consenso respecto al número ideal. La técnica de biopsia prostática es bien tolerada con anestesia local, con una tasa de complicación baja.¹⁶⁻¹⁷ Lo que la hace una técnica rápida, segura y relativamente fácil para la detección del cáncer de próstata.

Según los estudios prospectivos no aleatorizados de Naughton y Levine, demostraron un incremento de 35%¹⁸ y de 37%¹⁹ en la tasa de detección cuando se realizan 12 fragmentos en lugar de seis, técnica estándar hasta hace algún tiempo. No encontramos en la bibliografía actual una comparación de la frecuencia de cáncer entre biopsias de nueve vs. 12 fragmentos.

En el actual estudio se observó un incremento significativo de detección de cáncer al realizar biopsias de 12 fragmentos en el total de pacientes, en pacientes con tacto sospechoso y con APE mayor de 4 ng/mL.

Al contrastar los grupos con respecto al valor de APE, prácticamente no se detectaron casos de cáncer

Tabla 4. Porcentaje de detección según APE total.

	No. Pacientes /Total (%)		<i>p</i>
	1	2	
APE (ng/mL)			
0 - 2.4	1/6 (16.7)	0/1 (0.0)	0.423
2.5 - 4.0	0/4 (0.0)	1 / 2 (50.0)	0.218
4.1 - 10.0	8/74 (10.8)	15/86 (17.4)	0.159
10.1 - 20	3/44 (6.8)	9/47 (19.1)	0.127
Mayor de 20	13/21 (61.9)	24/30 (80.0)	0.041
Densidad APE			
Menor 0.15	3/60 (5.0)	13/76 (17.1)	0.037
Mayor 0.15	22/89 (24.7)	36/90 (40.0)	0.022

con valores por debajo de 4 ng/mL, porque no se indicó biopsia a pacientes con APE en esos valores. Hubo un incremento en la detección de cáncer con biopsias en 12 fragmentos en todos los pacientes con APE por arriba de 4 ng/mL, aunque no resultó estadísticamente significativo. En el grupo de pacientes con APE mayor de 20 ng/mL, obtuvimos una tasa de detección de 62% con nueve fragmentos y de 80% con 12, lo cual indica que en valores por arriba de 20 ng/mL la posibilidad de que la causa de la elevación del APE sea por cáncer es muy alta, no así en valores de APE inferiores a 20 ng/mL donde obtuvimos tasas de detección menor de 20%.

Al analizar la densidad del APE observamos que la mayoría de los pacientes detectados (24% en el grupo 1 y 40% en el grupo 2) tenían densidades mayores de 0.15 ng/mL lo cual concuerda con la bibliografía. Se observó un incremento estadísticamente significativo en la detección al realizar biopsia de 12 fragmentos tanto en los pacientes con densidad de APE menor de 0.15 ng/mL como en densidades mayores de 0.15 ng/mL, lo cual indica la importancia de incrementar el número de fragmentos en pacientes sin importar el volumen prostático o tumoral.

Algo importante fue el encontrar tasas de detección tan bajas en pacientes con tacto rectal normal (T1c) y APE menor de 20 ng/mL que es el grupo al cual está dirigido el tamizaje por ser los candidatos ideales a prostatectomía radical, lo cual sugiere que aun no tenemos un método de tamizaje ideal para la detección del cáncer de próstata, ya que con los métodos actuales es necesario biopsiar a muchos pacientes para detectar

Tabla 5. Porcentaje de detección en pacientes con TR normal (T1c).

	No. Pacientes/Total (%)		p
	1	2	
APE (ng/mL)			
4.1-10.0	4/48 (8.3)	9/57 (15.8)	0.306
10.1-20	0/31 (0.0)	3/33 (9.1)	0.096

pocos casos curables, de los cuales muchos incluso no son clínicamente significativos.

La técnica de biopsia de próstata continúa hoy en día siendo el mejor método para la detección de cáncer aunque tiene desventajas y debilidades que hacen que el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata continúe siendo un reto para el urólogo.

CONCLUSIONES

La tasa de detección de cáncer de próstata se incrementó de manera significativa al aumentar de nueve a 12 fragmentos.

La mayor probabilidad de detectar cáncer ocurre en pacientes con tacto rectal sospechoso y APE arriba de 20 ng/mL.

La frecuencia de detección de cáncer de próstata en pacientes candidatos ideales a prostatectomía radical curativa según los criterios actuales (APE entre 4 ng/mL y 20 ng/mL y tacto normal) fue baja sin importar el número de fragmentos tomados.

BIBLIOGRAFÍA

- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-61.
- Stamey TA, McNeal J E. Adenocarcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1992.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4.
- Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817-23.
- Carvalho GF, Smith DS, Mager DE. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161(3):835-9.
- Seaman E, Whang M, Olsson CA. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):653-63.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-4.
- Levine MA, Ittman M, Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(2):471-5.
- Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202.
- Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166(1):86-91.
- Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncso P. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163(1):152-7.
- Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163(1):163-6.
- Naughton CK, Miller DC, Mager DE. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 2000;164(2):388-92.
- Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. *J Urol* 1998;160(3 Pt 1):794-6.
- Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168(2):500-3.
- Martínez AC, Pacheco C, Calderón F. Morbilidad de la biopsia prostática en la técnica de nonantes. *Rev Mex Urol* 2004;64(2):75-9.
- Brawer, Chetner. Ultrasonography of the prostate and biopsy. In: Campbell's Urology, 7th ed. Edited by PC. Walsh, AB Retik, ED Vaughan. Philadelphia: W. B. Saunders Co., vol. 3, chapt. 82, pp. 2506-18, 1998.
- Naughton CK, Smith DS, Humphrey PA. Clinical and pathologic tumor characteristics of prostate cancer as a function of the number of biopsy cores: a retrospective study. *Urology* 1998;52(5):808-13.
- Levine MA, Ittman M, Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(2):471-5.
- Martínez AC, Pacheco C, Calderón F. Comparación de la sensibilidad en las biopsias de nonantes con sextantes en pacientes con APE de 4 a 10 ng/mL y fracción de 15% o menor. *Rev Mex Urol* 2004;64(1):13-7.